

(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

(12) Offenlegungsschrift

(10) DE 196 45 362 A 1

(21) Aktenzeichen: 196 45 362.3

(22) Anmeldetag: 28. 10. 96

(43) Offenlegungstag: 30. 4. 98

(51) Int. Cl. 6:

C 07 D 493/04

C 07 D 277/24

C 07 D 309/12

C 07 D 417/06

C 07 D 263/24

C 07 F 7/18

C 07 C 69/738

// (C07D 493/04,

303:00,313:00)(C07D

417/06,277:24,309:12)

C07D 313/04

(71) Anmelder:

Novartis AG, Basel, CH

(74) Vertreter:

Spott Weinmiller & Partner, 80336 München

(72) Erfinder:

Schinzer, Dieter, 38108 Braunschweig, DE; Limberg, Anja, 38102 Braunschweig, DE; Böhm, Olivar M., 38118 Braunschweig, DE; Bauer, Armin, 38106 Braunschweig, DE; Cordes, Martin, 38106 Braunschweig, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Verfahren zur Herstellung von Epothilon A und B und Derivaten

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Epothilon A und B und Derivaten und Zwischenprodukte. Epothilon A und B sind Naturstoffe, die durch Mikroorganismen hergestellt werden können und die Taxol ähnliche Eigenschaften und somit besonderes Interesse in der Arzneimittelchemie besitzen. Es werden Zwischenprodukte innerhalb der Totalsynthese von Epothilon A und B beschrieben. Epothilon A und B sind Naturstoffe, die durch Mikroorganismen hergestellt werden können und die Taxol ähnliche Eigenschaften besitzen und somit besonderes Interesse in der Arzneimittelchemie besitzen.

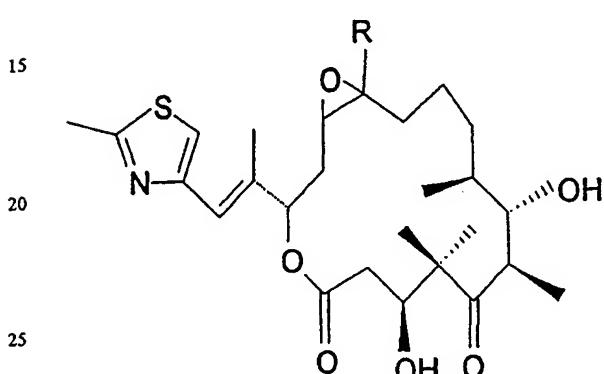
Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Epothilon A und B und Derivate und Zwischenprodukte.

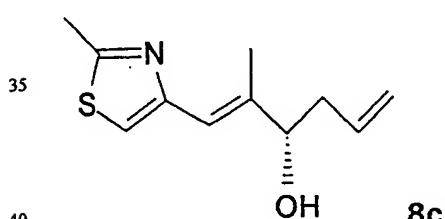
Epothilon A und B sind Naturstoffe, die durch Mikroorganismen hergestellt werden und die Taxol ähnliche Eigen-
5 schaften besitzen und somit besonderes Interesse in der Arzneimittelchemie besitzen. Diese Epothilone A und B werden innerhalb des Standes der Technik in DE 41 38 042 C2 und in European Chemistry Chronicle, Vol. 1/No. 1 S. 7-10 be-
schrieben.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung von Epothilon A und B bereitzustellen, das es erlaubt, die Naturstoffe totalsynthetisch herzustellen und die Struktur in der üblichen Art und Weise zu variieren, um
10 Verbindungen mit stärkeren bzw. nebenwirkungsärmeren Eigenschaften herstellen zu können.

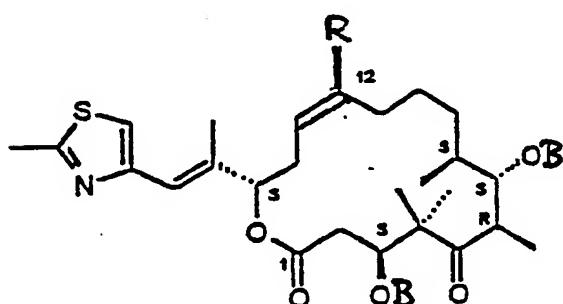
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Epothilon A oder B



30 worin R = Wasserstoff (A) oder eine Methylgruppe (B) bedeuten, durch Umsetzung eines Thiazolalkyldien-alkohol-de-
rivat der Formel 8a

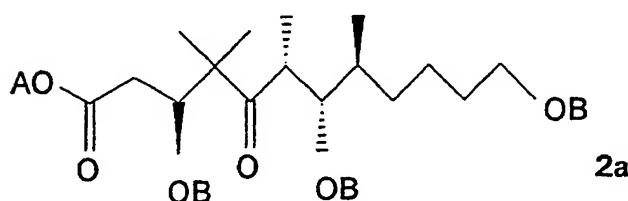


Die anschließende Abspaltung der Schutzgruppen erfolgt beispielsweise mittels Fluorid (für die Silylschutzgruppen), hydrogenolytisch (für Benzyl) oder durch Spaltung im schwach sauren Medium (Tetrahydropyran-ether).
Weiter beinhaltet die Erfahrung Zwischenprodukte der Herstellung gemäß allgemeiner Formel 1a



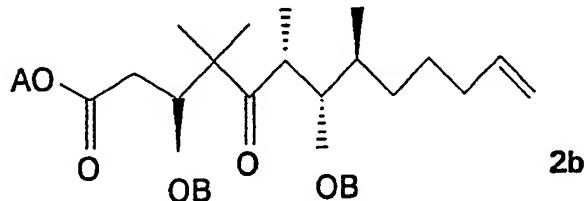
10a

20
worin B = Benzyl-, Tetrahydropyranyl- und/oder eine Silylschutzgruppe(n) und R = Wasserstoff oder Methyl bedeuten.
Die Erfahrung beinhaltet Verbindungen der allgemeinen Formel 2a



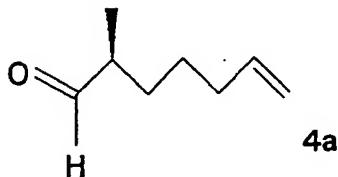
35
worin A = Wasserstoff oder eine niedrige Alkylgruppe (Methyl, Ethyl, Propyl, Iso-Propyl, Butyl-, iso- und ter. Butyl) und B = Wasserstoff, Benzyl-, Tetrahydropyranyl- oder eine Silylschutzgruppe (beispielsweise Trimethyl-, tert.-Butyldimethyl-, Diphenyl-tert.-butyl-silyl) bedeutet.

Weiter beinhaltet die Endungen Verbindungen der allgemeinen Formel 2b



45
worin A = Wasserstoff oder eine niedrige Alkylgruppe (C1-C4) und B = Wasserstoff, Benzyl-, Tetrahydropyranyl- oder eine Silylschutzgruppe bedeutet. Die Bedeutung von B im Molekül kann unterschiedlich sein kann.

Weiter beinhaltet die Erfahrung 2-Methyl-6-heptenal 4a



60
und Verbindungen der allgemeinen Formel 8a

Arbeitsvorschriften zur Synthese von Segment 8: 3-[(t-Butyldimethylsilyl)oxy]-propanal 5

Synthese durch Monosilylierung von 1,3-Propandiol und anschließende Swern-Oxidation des entstandenen 3-[(t-Butyldimethylsilyl)oxy]-1-propanols.

5 Allgemeine Daten: $C_9H_{20}O_2Si$; FG= 188.36; CAS-Nr. [89922-82-7]
 ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): d=202.05 (d), 57.42 (t), 46.58 (t), 25.82 (q), 18.23 (s), -5.43(q)

1-[(t-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-hydroxy-4-methyl-4-penten 27

10 Zu 443 mg Mg-Drehspänen (18.2 mmol) und 1.5 ml abs. THF unter N_2 werden 0.2 ml 2-Brompropen gegeben, so daß die Reaktion anspringt. Es wird unter gelegentlicher Kühlung eine Lösung von 1.7 ml 2-Brompropen (insgesamt 22 mmol) in 6 ml abs. THF langsam zugetropft, bis alle Mg-Späne gelöst sind. Zu der noch warmen Mischung wird eine Lösung von 2.862 g 1 (15.2 mmol) in 6 ml abs. THF getropft. Es wird 6 h bei RT gerührt. Danach gibt man 25 ml ges. NH_4Cl -Lsg. zu der Reaktionslösung und läßt 10 Min. röhren. Die Mischung wird in 30 ml ges. NH_4Cl -Lsg. gegossen und zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden je einmal mit ges. NH_4Cl -Lsg. und ges. $NaCl$ -Lsg. gewaschen. Man trocknet über $MgSO_4$, engt im Vakuum ein und reinigt flashchromatographisch (Ether:Pentan = 1 : 6). Man erhält 2.749 g 2 (11.9 mmol; 79% d. Th.) als farbloses Öl.

Allgemeine Daten: $C_{12}H_{26}O_2Si$; FG=230.43

15 ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): d=147.10(s), 110.39 (t), 75.21(d), 62.17 (t), 36.79 (t), 25.89 (q), 18.41(s), -5.49(q),
20 -5.53(q)

(S)-1-[(t-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-hydroxy-4-methyl-4-penten 11

25 Man löst 600 mg 2 (2.60 mmol) und 91.5 mg (-)-Diisopropyltartrat (0.391 mmol) unter N_2 in 10.4 ml abs. CH_2Cl_2 und versetzt mit 180 mg gepulvertem, frisch aktiviertem Molsieb 4 Å. Als interner Standard für die GC werden 100 ml n-Decan dazugegeben. Man kühlt auf -20°C ab und gibt unter Röhren 74 mg Titan(IV)-isopropylat (0.260 mmol) dazu. Nach 30 Min. wird ein aliquoter Teil von etwa 4 Tropfen entnommen und bei 0 °C mit einer Mischung von je etwa 0.15 ml Ether und Eisen(II)-sulfat-Zitronensäure-Lösung (s. unten) aufgearbeitet. Die org. Phase dient als t_0 -Probe für die GC. Man gibt 610 ml einer ca. 3 M-Lösung von t-Butylhydroperoxid in Isooctan (1.82 mmol) dazu. Die Reaktionsmischung wird im Kühlschrank bei -22°C aufbewahrt. Ein- bis zweimal täglich werden Proben entnommen und wie oben aufgearbeitet. Die jeweilige Konzentration von 11 wird gaschromatographisch bestimmt.

Nach 118 h wird die Reaktion bei etwa 50%-iger Umsetzung von 27 abgebrochen.

Bei -20°C wird eine frisch angesetzte, auf 0°C gekühlte Lösung von 3.3 g Eisen(II)-sulfat-heptahydrat und 1.1 g Zitronensäuremonohydrat in 10 ml dest. Wasser dazugegeben. Nach 20 Min. kräftigem Rühren ohne weitere Kühlung wird die Mischung dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die ges. org. Phasen werden auf ca. 10 ml eingeengt und bei 0 °C 30 Min. lang mit 3 ml NaOH-Lsg. (30% in ges. $NaCl$ -Lsg.) gerührt. Es wird wiederum dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert, und die vereinigten org. Phasen werden mit ges. $NaCl$ -Lsg. gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Flashchromatographische Reinigung (Ether:Pentan = 1 : 6) liefert 274 mg 11 (1.19 mmol; 46% des Eduktes) als farbloses Öl.

35 Allgemeine Daten: $C_{12}H_{26}O_2Si$; FG=230.43
40 (c=1, $CHCl_3$), $[\alpha]_D = -4.6^\circ$; ee = 90% (berechnet durch Integration der olefinischen 1H -NMR-Signale sowie des 1H -NMR-Signals der C-4-Methylprotonen der diastereomeren Reaktionsprodukte von 11 mit S(+)-a-Methoxy-a-trifluormethylphenylessigsäurechlorid, S(+)-MTPA-Cl).

Die absolute Konfiguration des überwiegenden Enantiomers wurde nach der Methode von MOSHER durch Vergleich der 1H -NMR-Spektren der Reaktionsprodukte von 11 mit S(+)-MTPA-Cl bzw. R(-)-MTPA-Cl bestimmt.

45 (S)-3-Benzylxy-1-[(t-butyldimethylsilyl)oxy]-4-methyl-4-penten 28

50 70 mg einer Suspension von 35% Kaliumhydrid in Mineralöl (0.609 mmol) werden unter N_2 mit 0.5 ml abs. THF versetzt und auf 0°C gekühlt. Man gibt 1.5 ml Benzylbromid (12.6 mmol) dazu. Unter Röhren wird eine Lösung von 117 mg 11 (0.508 mmol) und 3 mg Tetra-n-butylammoniumiodid (8 mmol) in 1 ml abs. THF dazugeropft. Nach 15 Min. läßt man auf RT erwärmen. Es wird 19 h gerührt, danach werden 8 ml ges. NH_4Cl -Lsg. eingespritzt. Die Mischung wird zweimal mit Ether extrahiert, die vereinigten org. Phasen werden zweimal mit ges. $NaCl$ -Lsg. und einmal mit Wasser gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer wird der Hauptteil des noch vorhandenen Benzylbromides bei RT im Hochvakuum abgezogen. Flashchromatographische Reinigung (Ether:Petrolether = 1 : 100) liefert 96 mg 28 (0.299 mmol; 59% d.Th.) als farbloses Öl.

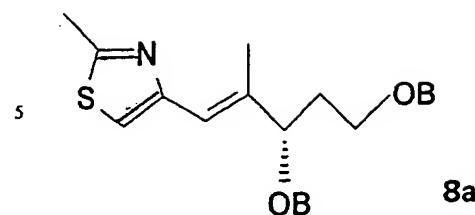
Allgemeine Daten: $C_{19}H_{32}O_2Si$, FG=320.54

55 ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): d=144.70 (s), 138.87 (s), 128.33 (d), 127.78 (d), 127.40(d), 113.54(t), 80.03(d), 70.07 (t), 59.71(t), 37.18(t), 25.97 (q), 18.30(s), 16.75 (q), -5.28(q), -5.31(q)

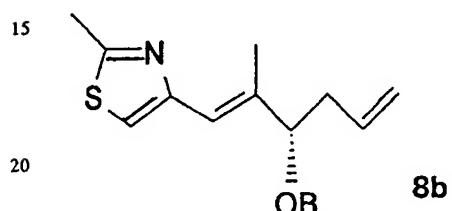
60 (S)-3-Benzylxy-5-[(t-butyldimethylsilyl)oxy]-2-pentanon 9

65 Zu einer Mischung aus 1.5 ml THF und 1.5 ml Wasser werden 38 mg 28 (118 mmol) gegeben. 48 mg einer Lsg. von 2.5% OsO_4 in t-Butanol (4.7 mmol) werden mit 0.5 ml THF gemischt und dazugetropft. Es wird 5 Min. gerührt; dann werden 127 mg $NaIO_4$ (590 mmol) dazugegeben. Nach 12 h kräftigem Rühren bei RT wird die Reaktionsmischung in 20 ml Ether gegossen und mit 5 ml Wasser verdünnt. Man extrahiert zweimal mit Ether, trocknet die vereinigten org. Phasen über $MgSO_4$ und engt ein. Flashchromatographische Reinigung (Ether:Pentan = 1 : 4) liefert 14 mg 5 (43.4 mmol; 37% d.Th.) als graubraunes Öl.

Allgemeine Daten: $C_{18}H_{30}O_3Si$; FG=322. 53



10 worin B = Wasserstoff, Benzyl-, Tetrahydropyranyl- oder eine Silylschutzgruppe bedeutet und die Bedeutung von B im Molekül ebenfalls unterschiedlich sein können und Verbindungen der allgemeinen Formel 8b



20 worin B = Wasserstoff, Benzyl-, Tetrahydropyranyl- oder eine Silylschutzgruppe bedeutet und die Bedeutung von B im Molekül unterschiedlich sein kann; weiter werden die Stereoisomere der Verbindungen umfaßt.

30

35

40

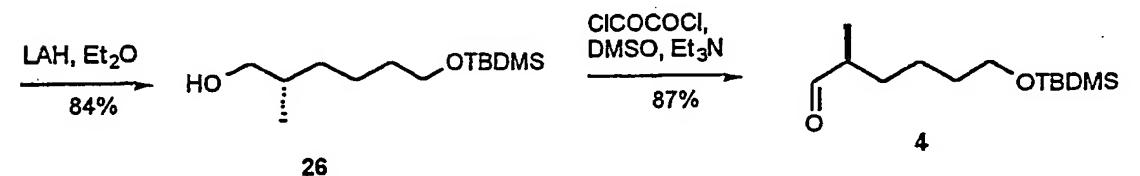
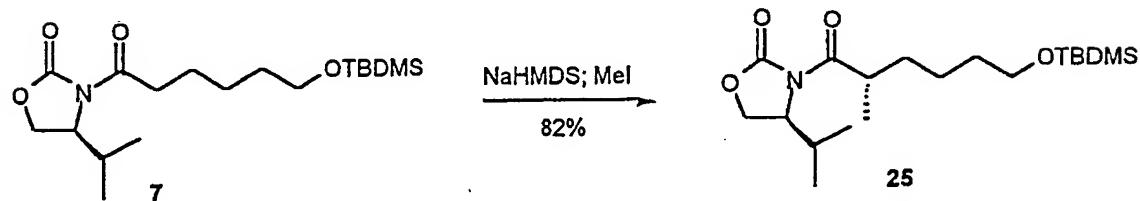
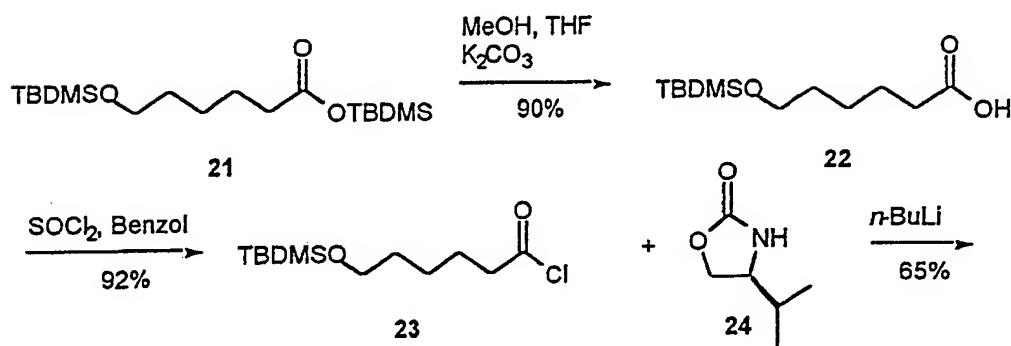
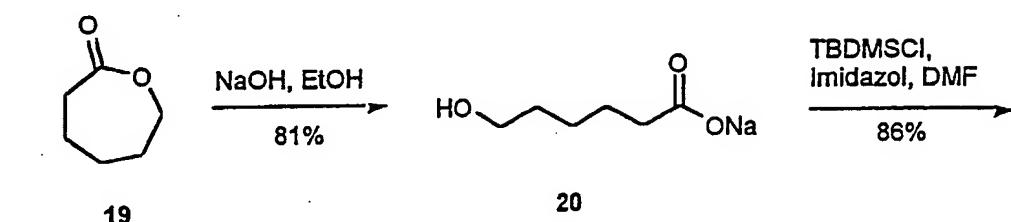
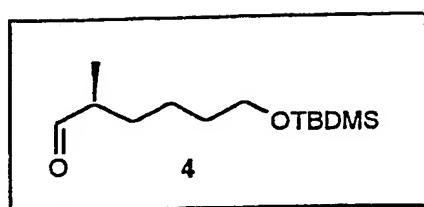
45

50

55

60

65



Arbeitsvorschriften zur Darstellung von Segment 4

Das Natrium-6-hydroxyhexanoat 20 wird nach einer Vorschrift von Wulff, Krüger und Röhle Chem. Ber. 1971, 104, 1387-1399 aus ω -Caprolacton 19 hergestellt.

Darstellung von 6-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexansäuresilylester 21 [7]

Eine Mischung aus 2.00 g (12.97 mmol) des Salzes 20, 25 ml DMF, 5.87 g (38.93 mmol, 3 equiv) TBDMSCl und 5.3 g (77.85 mmol, 6 equiv) Imidazol wird 48 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird flashfiltriert und anschließend mit Pentan:DE = 4 : 1 säulen-chromatographisch gereinigt. Man erhält 3.99 g (11.1 mmol) der bissilylierten Verbindung 21, entsprechend einer Ausbeute von 85%.

Allgemeine Daten: $C_{18}H_{40}O_3Si_2$, FG = 360.69 g/mol
 ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 174.17 (s), 63.00 (t), 36.02 (t), 32.53 (t), 25.95 (q), 25.55 (q), 25.40 (t), 24.91 (t), 18.33 (s),

17.57 (s), -4.83(q), -5.32(q)

Darstellung von 6-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexansäure 22 nach D.R. Morton, J.L. Thompson, J. Org. Chem. 1978, 43, 2102-2106

5 Eine Lösung von 3.25 g (9.02 mmol) der bisilylierten Verbindung 21 in 130 ml Methanol und 44 ml THF wird mit einer Lösung von 4.4 g (31.8 mmol, 3.5 equiv) K_2CO_3 in 44 ml H_2O versetzt und 1 h bei RT gerührt. Danach wird das Volumen der Reaktionslösung im Vakuum auf ein Viertel reduziert. Man verdünnt mit 130 ml ges. NaCl-Lösung und stellt mit 1 M $KHSO_4$ -Lösung auf pH 4-5 ein. Es wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhält 2.01 g (8.17 mmol) der Carbonsäure 22, entsprechend einer Ausbeute von 90%.

10 Allgemeine Daten: $C_{12}H_{26}O_3Si$, FG = 246.42 g/mol
 ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 180.09 (s), 62.90 (t), 34.05 (t), 32.37 (t), 25.93 (q), 25.31 (t), 24.46 (t), 18.32 (s), -5.33 (q)

15 Darstellung von 6-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexanoylchlorid 23, J. Tanaka, Bull. Chem. Jpn. 1992, 65, 2851-2853

Eine Lösung von 0.5 g (2.03 mmol) Carbonsäure in 4 ml Benzol wird mit 362 mg (3.04 mmol, 1.5 equiv) $SOCl_2$ versetzt und 2 h unter Rückfuß erhitzt. Man lässt abkühlen und destilliert das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Um das überschüssige $SOCl_2$ aus der Reaktionsmischung zu entfernen, wird der Rückstand wieder mit Benzol versetzt und erneut abdestilliert. Man erhält 494 mg (1.865 mmol, 92%) des Säurechlorids 23. Dieses Rohprodukt wird ohne Aufreinigung und Charakterisierung weiter umgesetzt.

20 Darstellung von 3-[6-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexanoyl]-4-isopropyl-oxazolidin-2-on 7, A. Gonzalez, Synth. Comm. 1991, 21, 1353-1360

25 Eine Lösung von 755 mg (5.845 mmol) (4S)-4-(1-Methylethyl)-2-oxazolidinon 24 in 8 ml THF wird auf -78°C gekühlt und tropfenweise mit 4.0 ml (6.43 mmol, 1.1 equiv) einer n-BuLi-Lösung (1.6 M in Hexan) versetzt. Anschließend wird bei -78°C innerhalb von 2 Minuten eine Lösung von 1.703 g (6.43 mmol, 1.1 equiv) Säurechlorid 23 in 7 ml THF zugegeben. Man lässt auf RT erwärmen und versetzt mit 11 ml einer 1 M wäßrigen K_2CO_3 -Lösung und lässt 15 Minuten röhren. Es wird mit CH_2Cl_2 extrahiert, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird säulen-chromatographisch mit Pentan:DE = 1 : 1 gereinigt. Man erhält 1.352 g (3.78 mmol) der Verbindung 7, entsprechend einer Ausbeute von 65%.

30 Allgemeine Daten: $C_{18}H_{35}NO_4Si$, FG = 357.56 g/mol
 ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 173.22 (s), 154.02 (s), 63.26 (t), 62.94 (t), 58.32 (d), 35.47 (t), 32.52 (t), 28.32 (d), 25.92 (q), 25.36 (t), 24.18 (t), 18.29 (s), 17.92 (q), 14.61 (q), -5.34 (q)

35 Darstellung von 3-[6-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-methyl-hexandyl]-4-isopropyl-oxazolidin-2-on 25, D.A. Evans, A.E. Weber J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 6757-6761

40 Es werden 1.231 ml (1.231 mmol, 1.1 equiv) einer 1 M Lösung von NaHMDS in THF auf -78°C gekühlt und tropfenweise mit einer auf 0°C gekühlten Lösung von 400 mg (1.119 mmol) Oxazolidinon 7 in 3.5 ml THF versetzt. Man lässt 30 Minuten bei -78°C röhren, addiert 793 mg (5.593 mmol, 5 equiv) Mel gelöst in 2 ml THF und lässt für 4 h bei -78°C röhren. Anschließend wird mit ges. NH_4Cl -Lösung gequencht, mit Diethylether extrahiert, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeelegt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan:DE = 2 : 1 gereinigt, wobei das in geringem Maße entstandene unerwünschte Diastereomer leicht abgetrennt werden kann. Man erhält 328 mg (0.917 mmol) des methylierten Produkts 25, entsprechend einer Ausbeute von 82%.

45 Allgemeine Daten: $C_{19}H_{37}NO_4Si$, FG = 371.59 g/mol
 ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 177.13 (s), 153.60 (s), 63.13 (t), 62.95 (t), 58.38 (d), 37.63 (d), 32.83 (t), 32.78 (t), 28.37 (d), 25.92 (q), 23.50 (t), 18.29 (s), 17.89 (q), 17.76 (q), 14.63 (q), -5.33 (q)

50 50 Darstellung von 6-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-methyl-hexan-1-ol 26, D.A. Evans, A.E. Weber J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 6757-6761

55 Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 168 mg (0.452 mmol) der Verbindung 25 in 3 ml Diethylether wird über einen Zeitraum von 40 Minuten mit Hilfe einer Dosierpumpe 0,452 ml (0.452 mmol, 1 equiv) einer 1 M Lösung von LAH in Diethylether zugegeben. Falls sich DC-chromatographisch noch Edukt nachweisen lässt, wird weitere LAH-Lösung zugeropft bis die Umsetzung vollständig ist. Es wird gequencht durch die Zugabe von 17 ml Wasser, 17 ml 15%iger wäßriger $NaOH$ -Lösung und 52 ml Wasser. Anschließend wird über grobes Kieselgel mit Diethylether flashfiltriert und säulenchromatographisch mit Pentan:DE = 1 : 1 gereinigt. Man erhält 94 mg (0.381 mmol) des Alkohols 26, entsprechend einer Ausbeute von 84%.

60 Allgemeine Daten: $C_{13}H_{30}O_2Si$, FG = 246.46 g/mol
 ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 68.25 (t), 63.12 (t), 35.72 (d), 33.03 (t), 32.84 (t), 25.94 (q), 23.13 (t), 18.34 (s), 16.51 (q), -5.29 (q)

65 65 Darstellung von 6-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-methyl-hexanal 4 D.A. Evans, A.E. Weber J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 6757-6761

Eine Lösung aus 64 mg (0.505 mmol, 1.4 equiv) Oxalylchlorid in 2 ml CH_2Cl_2 wird auf -78°C gekühlt und 79 mg

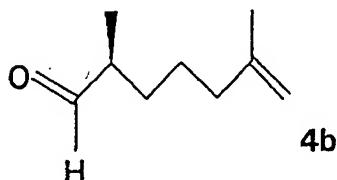
(1.011 mmol, 12.8 equiv) DMSO addiert. Nach 5 Minuten wird eine Lösung aus 89 mg (0.361 mmol) des Alkohols 26 in 1 ml CH_2Cl_2 zugetropft. Man lässt 30 Minuten bei -78°C röhren und addiert dann 161 mg (1.589 mmol, 4.4 equiv) NEt_3 . Man ersetzt das -78°C -Kältebad durch ein -30°C -Bad und lässt eine weitere Stunde röhren. Anschließend wird mit 5.2 ml Pentan verdünnt, mit 3.4 ml einer 1 M wäbrigen NaHSO_4 -Lösung und 3 mal mit je 3.4 ml Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Pentan:DE = 2 : 1 säulenchromatographisch gereinigt. Man erhält 77 mg (0.315 mmol) des Aldehyds 4, entsprechend einer Ausbeute von 87%. 5

Allgemeine Daten: $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$, FG = 244.45 g/mol

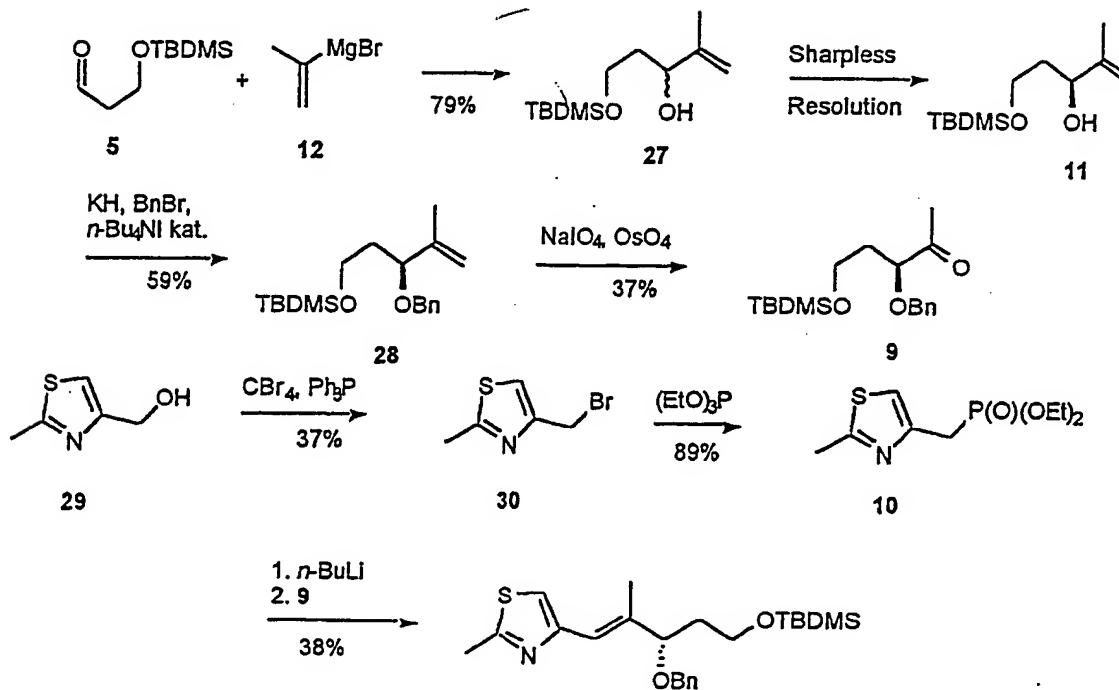
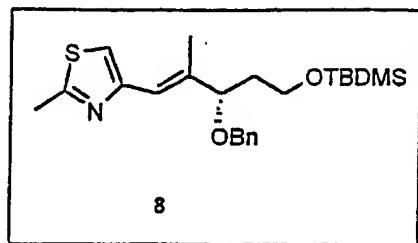
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): 205.24 (d), 62.81 (t), 46.30 (d), 32.73 (t), 30.25 (t), 25.93 (q), 23.25 (t), 18.33 (s), 13.25 (q), -5.32 (q)

Die Herstellung von 2-Methyl-6-heptenal 4a erfolgt aus der käuflichen 6-Heptensäure; es wird analog der Herstellung von 23 das entsprechende Säurechlorid synthetisiert und dann über die beschriebenen Stufen 7 (Oxazolidinon), 25 (Methylierung), 26 (Reduktion mit LAH) und 4 (Oxalylchlorid-Oxidation zum Aldehyd) das 2-Methyl-6-heptenal 4a erhalten. 10

Aus der 6-Methyl-6-heptensäure erfolgt über die gleiche Synthesesequenz die Herstellung von 2,6-Dimethyl-6-heptenal 4b. 15



Synthese von Segment 8



¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): d=211.00(s), 137.67(s), 128.51 (d), 127.94(d), 127.90 (d), 82.00 (d), 72.59 (t), 58.68 (t), 35.23 (t), 25.94 (q), 25.68 (q), 18.30 (s), -5.38 (q), -5.43(q)

4-Hydroxymethyl-2-methylthiazol 29

5

Die Verbindung 29 wird durch Ringschluß von L-Cystein-methylester-hydrochlorid mit Acetaldehyd, anschließender Dehydrierung über MnO₂ und Reduktion der Methylestergruppe durch LAH hergestellt.

Allgemeine Daten: C₅H₇NOS; FG= 129.19; GAS-Nr [76632-23-0]

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): d=167 (s), 156.0(s), 114.4(d), 60.5 (t), 19.0(q)

10

4-Brommethyl-2-methylthiazol 30

15

Man löst 60 mg 29 (0.464 mmol) in 1 ml abs. Ether und gibt unter Rühren 47 mg Triphenylphosphin (0.511 mmol) und 169 mg Tetrabrommethan (0.511 mmol) dazu. Nach 16 h Rühren (RT) wird der Niederschlag abfiltriert und mit Ether gewaschen. Das Filtrat wird eingengegt und flashchromatographisch gereinigt (Ether:Pentan = 1 : 5). Man erhält 33 mg 30 (0.172 mmol; 37% d.Th.) als helles bräunliches Öl.

Allgemeine Daten: C₅H₆BrNS; FG=192.08

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): d=166.91(s), 151.63(s), 117.25(d), 27.11(t), 19.25 (q)

20

Verbindung 10

150 mg 1(0.78 mmol) und 300 ml Triethylphosphit (1.75 mmol) werden 1.5 h lang auf 160°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das überschüssige Triethylphosphit im Vakuum abdestilliert. Flashchromatographische Reinigung (Ether/Methanol = 19 : 1) liefert 173 mg 2 (89% d. Th.) als schwach gelbliches Öl.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): d = 165.44(s), 145.96 (ds, ²J(C,P)=8.2 Hz), 115.67 (dd, ³J(C,P)=7.4 Hz), 62.19 (dt, 2 C, ²J(C,P)=6.4 Hz), 29.35 (dt, ¹J(C,P)=141 Hz), 19.05 (q), 16.35 (dq, 2 C, ³J(C,P)=6.0 Hz)

(Anmerkung: Bei den zweifachen Angaben zur Signalmultiplizität bezieht sich das führende Zeichen auf die im Spektrum sichtbare durch C,P-Kopplung verursachte Multiplizität und das folgende Zeichen auf die durch C,H-Kopplung verursachte, im Standardspektrum unsichtbare Multiplizität.)

30

Verbindung 8

35

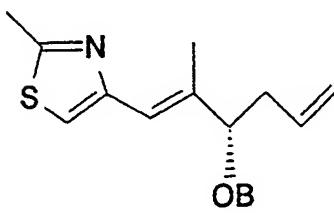
Unter N₂ werden 33 mg 2 (132 mmol) in 2 ml abs. THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Man tropft 78 ml n-BuLi-Lsg. (15% in Hexan; 125 mmol) dazu und lässt 45 Min. röhren. Anschließend wird bei -78°C eine Lösung von 35 mg Methylketon 9 (109 mmol) in 1 ml abs. THF dazugegeben. Nach langsamem Erwärmung auf RT lässt man noch 40 h röhren und gibt dann 10 ml ges. NH₄Cl-Lsg. zu der Reaktionsmischung. Es wird dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden zweimal mit wenig Wasser und einmal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Flashchromatographische Reinigung (Pentan/Dichlormethan = 1 : 1, dann 1 : 2) liefert 17 mg 4 (38% d. Th.) als farbloses Öl.

40

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): d = 164.4 (s), 152.90 (s), 139.74 (s), 138.84 (s), 128.33 (d, 2 C), 127.77 (d, 2 C), 127.41 (d), 121.33 (d), 115.67 (d), 82.00 (d), 70.30 (t), 59.69 (t), 37.58 (t), 25.98 (q, 3 C), 19.26 (q), 18.30 (s), 13.44 (q), -5.25(q), -5.31 (q)

Die Darstellung von 8b

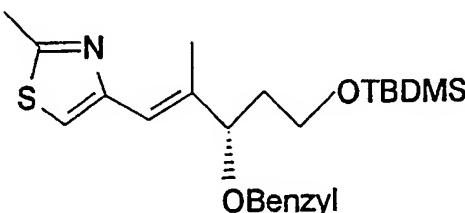
45



50

erfolgt aus

55



60

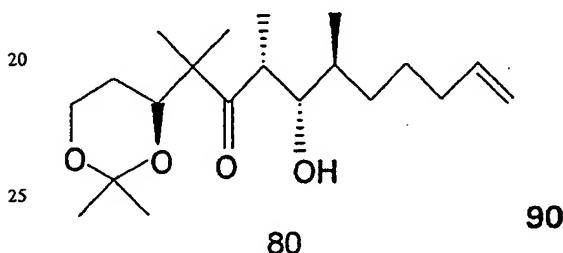
wobei der TBDMS-Ether mit Fluorid gespalten wird, der primäre Alkohol mittels Dess.-Martin-Oxidat (Perjodat) in

65

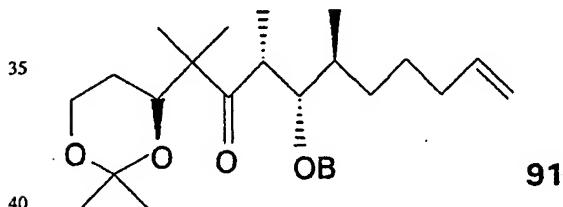
den Aldehyd und dieser mit dem Methylen-Wittig-Reagenz ($\text{Ph}_3=\text{CH}_2$) in die Verbindung 8b überführt wird. Die Schutzgruppe Benzyl ist beliebig gegen andere gängige Hydroxyl-Schutzgruppen austauschbar oder in den freien Alkohol 8b überführbar.

5 Darstellung von (4S,6S)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,4,6-trimethyl-undecan-3-on 91

Zu einer Lösung von 23 mg Diisopropylamin (0.227 mmol, 1 eq.) in 1 ml THF werden bei 0°C 142 µl (0.227 mmol, 1 eq.) einer 1.6 M Lösung von n-BuLi in Hexan zugetropft und 30 Minuten bei 0°C gerührt, bevor dann auf -78°C heruntergekühlt wird. Nun werden 49 mg (0.227 mmol, 1 eq.) (S)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-on 3 (siehe 10 DE 196 36 343.8), gelöst in 1 ml THF langsam zugetropft. Die Lösung wird 35 Minuten bei -78°C gerührt. Anschließend werden 55 mg (0.224 mmol, 0.99 eq.) 2-Methyl-heptanal 4a (analog erfolgt hier die Zugabe von 2,6-Dimethyl-6-heptenal 4b, um die entsprechenden Methylderivate zu erhalten) zugetropft und 1 h bei -78°C gerührt. Die Reaktionslösung wird durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung gequenstet und auf RT erwärmt. Die wäßrige Phase wird mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan:Diethylether = 2 : 1 gereinigt. Man erhält 55 mg (0.107 mmol, 52%) des Aldolprodukts als farbloses Öl.



30 Gemäß konventioneller Methoden wird der Benzyl- oder TBDMS-Ether 91 hergestellt, es können hier auch andere Hydroxylschutzgruppen, wie bereits für B offenbart, verwendet werden.



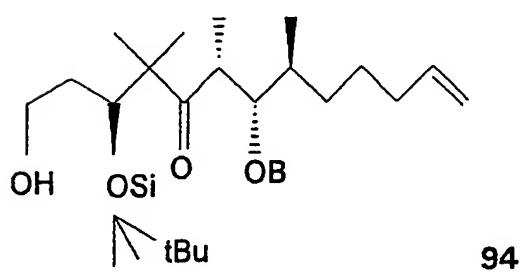
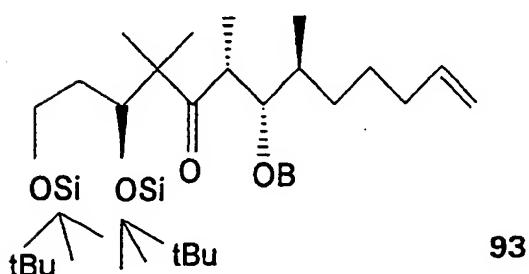
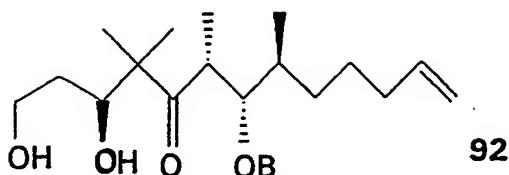
45 Die Stufenfolge bis 94 ist analog dem Stand der Technik, dem Fachmann also bekannt, konventionelle Schutzgruppenchemie.

50

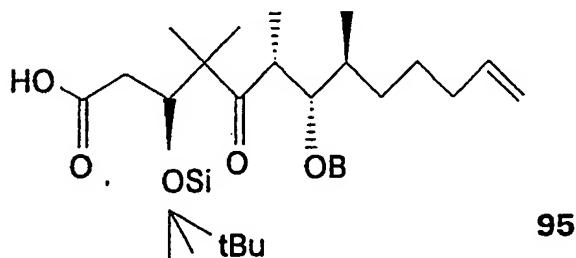
55

60

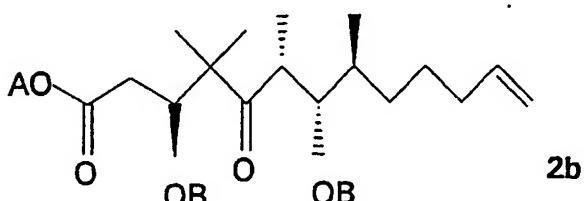
65



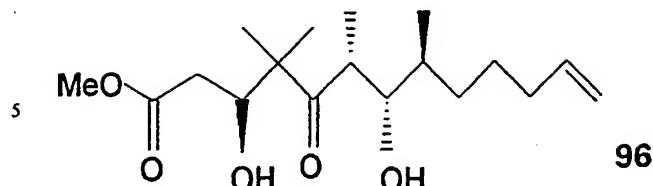
Durch Oxidation, z. B. Pyridiniumdichromat wird die Carbonsäure 95 erhalten



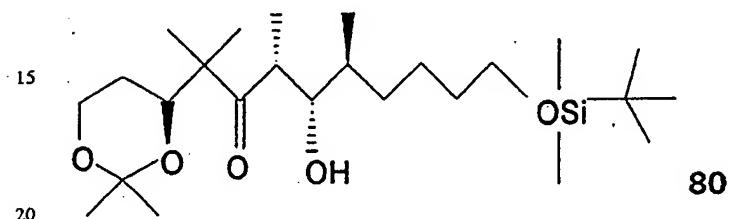
Die Veresterung zu Verbindungen der allgemeine Formel 2b erfolgt hier beispielsweise mit DMAP/DCCI, (Angew. Chem. 90, (1978), S. 556).



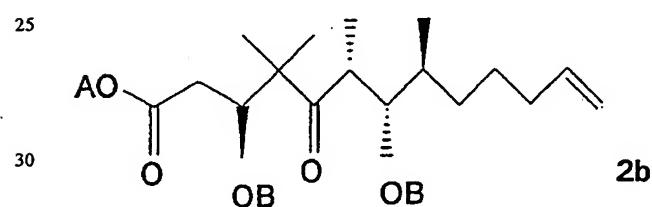
Für die Synthese ist besonders der Methylester 96 geeignet,



10 In analoger Weise lassen sich aus 80,



siehe die nachveröffentlichte DE 196 36 343.8, die Verbindungen der allgemeinen Formel 2a



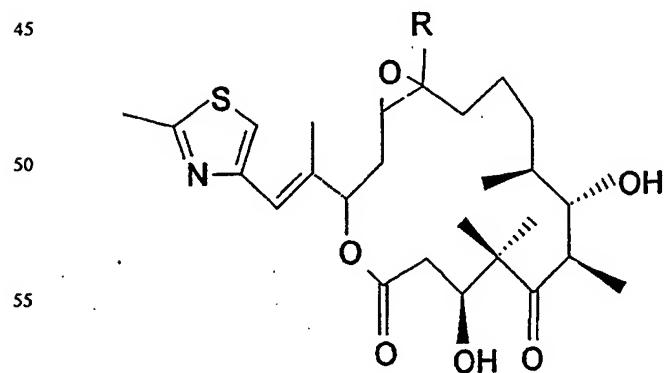
herstellen.

35 Die Erfindung betrifft auch Stereoisomere der Verbindungen gemäß der Ansprüche, wie diese üblicherweise innerhalb der Synthese anfallen.

Die Erfindung beinhaltet auch Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß der Patentansprüche.

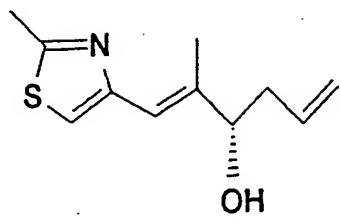
40 Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Epothilon A oder B



60 worin R = Wasserstoff (A) oder eine Methylgruppe (B) bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß ein Thiazolalkylidien-alkohol-derivat der Formel 8c

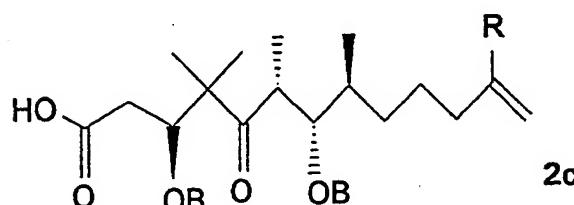
65



5

10

mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel 2c



15

20

worin B = Benzyl-, Tetrahydropyranyl- und/oder eine Silylschutzgruppe(n) und
R = Wasserstoff oder Methyl

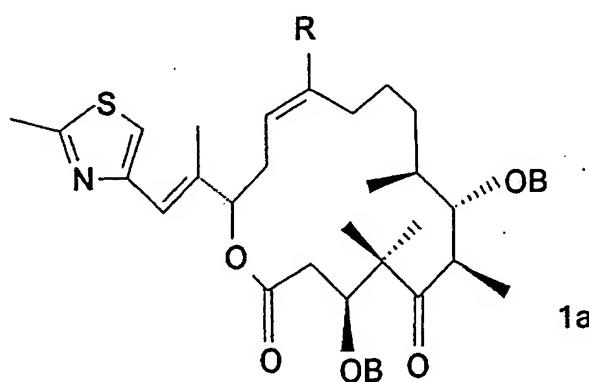
bedeuten,

verestert wird, der erhaltene Ester mittels einer Olefinmetathese in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators ringgeschlossen und die neu entstandene Doppelbindung epoxidiert wird und die Hydroxylschutzgruppen gespalten werden.

2. Zwischenprodukte der Herstellung gemäß Anspruch 1 gemäß allgemeiner Formel 1a

25

30



35

40

45

worin B = Benzyl-, Tetrahydropyranyl- und/oder eine Silylschutzgruppe(n) und
R = Wasserstoff oder Methyl

bedeuten.

50

55

60

65

(19) Federal Republic
of Germany



German
Patent Office

(12) Unexamined German Patent

(10) DE 196 45 362 A1

(21) Application No.: 196 45 362.5

(22) Application Date: October 28, 1996

(43) Disclosure Date: April 30, 1998

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 493/04

C 07 D 277/24

C 07 D 309/12

C 07 D 417/06

C 07 D 263/24

C 07 F 7/18

C 07 C 69/738

/(C07D 493/04,

303:00, 313:00)(C07D

417/06, 277:24, 309:12)

C07D 313/04

(71) Applicant:

Novartis AG, Basel, Switzerland

(74) Representative:

Spott Weinmiller and Partner,
80336 Munich

(72) Inventors:

Dieter Schinzer, 38108 Braunschweig,
Germany; Anja Limberg, 38102
Braunschweig, Germany; Olivar M. Böhm,
38118 Braunschweig, Germany; Armin Bauer,
38106 Braunschweig, Germany; Martin
Cordes, 38106 Braunschweig, Germany

The following text has been taken from the documents submitted by the applicant

(54) Method of Producing Epothilones A and B and Derivatives

(57) The present invention relates to a method of producing epothilones A and B and derivatives and intermediates thereof. Epothilones A and B are natural substances that can be produced by microorganisms and have taxol-like properties and are therefore of particular interest in pharmaceutical chemistry.

Intermediates within total synthesis of epothilones A and B are described.

Epothilones A and B are natural substances which can be synthesized by microorganisms and have taxol-like properties and are thus of particular interest in pharmaceutical chemistry.

Description

This invention relates to a method of producing epothilones A and B and their derivatives and intermediates.

Epothilones A and B are naturally-substances which can be synthesized by microorganisms and which have taxol-like properties and are thus of particular interest in pharmaceutical chemistry. These epothilones A and B are described in German Patent 41 38 042 C2 and in *European Chemistry Chronicle*, vol. 1, no. 1, pp. 7-10.

The object of the present invention is to provide intermediates for total synthesis of epothilones A and B to permit total synthesis of the natural substances and also variation of the structures in the usual manner to allow production of compounds having stronger properties and fewer side effects.

This invention relates to a method of producing epothilone A or B

[insert]

where R = hydrogen (A) or a methyl group (B) by esterifying a thiazolalkyldiene alcohol derivative of formula 8a [sic; 8c]

[insert 8c]

with a carboxylic acid of general formula 2c

[insert 2c]

where B = benzyl, tetrahydropyranyl and/or a silyl protective group and

R = hydrogen or methyl

and performing ring closure on the resulting ester by olefin metathesis in the presence of a noble metal catalyst, epoxidizing the newly formed double bond splitting off the hydroxyl protective groups.

Suitable silyl protective groups B usually include all the various trialkyl and diarylalkylsilyl protective groups, in particular the *tert*-butyldimethyl, trimethylsilyl and diphenyl-*tert*-butylsilyl groups.

Derivatives 8a and 9 are esterified, preferably by using DCCI/DMAP, and the resulting ester having the two terminal alkene groups undergoes ring closure by olefin metathesis, preferably by using RuCl₂ (= CHPh)(PCy₃)₂ (Grubbs catalyst) (*J. Org. Chem.*, 1996, 61, 3942-3943; *Tetrahedron*, 1996, 52, 7251-7264; *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117, 12364-12365; *J. Am.*

Chem. Soc., 1995, 117, 2943-2944 and *Tetrahedron Letters*, 1994, 35, 3191-3194, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118, 6634-6640 and *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 118, 100-110).

The newly formed double bond is preferably epoxidized by using a per acid, e.g., perchloric acid, or a peroxide, e.g., cumene hydroperoxide.

The protective groups are subsequently split off, e.g., by using fluoride (for the silyl protective groups), by hydrogenolysis (for benzyl) or by cleavage in a weakly acidic medium (tetrahydropyranyl ether).

In addition, this invention also relates to intermediate products of synthesis according to general formula 1a

[insert 1a]

where B = benzyl, tetrahydropyranyl and/or a silyl protective group, and R = hydrogen or methyl.

This invention relates to compounds of general formula 2a

[insert 2a]

where A = hydrogen or a low alkyl group (methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl and *tert*-butyl) and B = hydrogen, benzyl, tetrahydropyranyl or a silyl protective group, e.g., trimethyl, *tert*-butyldimethyl [sic; *tert*-butyldimethyl], diphenyl-*tert*-butylsilyl.

In addition, the invention also relates to compounds of general formula 2b

[insert 2b]

where A = hydrogen or a low alkyl group (C₁ to C₄) and B = hydrogen, benzyl, tetrahydropyranyl or silyl protective group. B in the molecule may have various meanings.

In addition, this invention relates to 2-methyl-6-heptenal 4a

[insert 4a]

and compounds of general formula 8a

[insert 8a]

where B = hydrogen, benzyl, tetrahydropyranyl or a silyl protective group, and B may also have various meanings in the molecule, as well as compounds of general formula 8b

[insert 8b]

where B = hydrogen, benzyl, tetrahydropyranyl or a silyl protective group and B may have various meanings in the molecule; this invention also relates to the stereoisomers of these compounds.

Synthesis of segment 4

[insert; Imidazol = imidazole; Benzol = benzene]

Procedure for synthesis of segment 4

Sodium 6-hydroxyhexanoate 20 is synthesized according to a procedure described by Wulff, Krüger and Röhle in *Chem. Ber.* 1971, 104, 1387-1399 from ω -caprolactone 19.

Synthesis of 6-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-hexanoic acid silyl ester 21^[7]

A mixture of 2.00 g (12.97 mmol) of salt 20, 25 mL DMF, 5.87 g (38.93 mmol, 3 eq.) TBDMSCl and 5.3 g (77.85 mmol, 6 eq.) imidazole is stirred for 48 hours at RT. The reaction mixture is flash filtered and then purified by column chromatography with pentane: DE = 4:1, yielding 3.99 g (11.1 mmol) of the bis-silylated compound 21 corresponding to a yield of 85%.

General data: C₁₈H₄₀O₃Si₂, mol. wt. = 360.69 g/mol

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 174.17 (s), 63.00 (t), 36.02 (t), 32.53 (t), 25.95 (q), 25.55 (q), 25.40 (t), 24.91 (t), 18.33 (s), 17.57 (s), -4.83 (q), -5.32 (q).

Synthesis of 6-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-hexanoic acid 22 according to

D. R. Morton, J. L. Thompson, *J. Org. Chem.* 1978; 43, 2102-2106

A solution of 3.25 g (9.02 mmol) of the bis-silylated compound 21 in 130 mL methanol and 44 mL THF is mixed with a solution of 4.4 g (31.8 mmol, 3.5 eq.) K₂CO₃ in 44 mL H₂O and stirred for one hour at room temperature. Then the volume of the reaction solution is reduced to one-quarter *in vacuo*, the mixture is diluted with 130 mL saturated NaCl solution and a pH of 4-5 is adjusted using 1M KHSO₄ solution. Extraction is performed using diethyl ether. The combined organic phases are dried over MgSO₄ and the solvent is distilled off in a rotary evaporator, yielding 2.01 g (8.17 mmol) of carboxylic acid 22, corresponding to a yield of 90%.

General data: C₁₂H₂₆O₃Si, mol. wt. = 246.42 g/mol

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 180.09 (s), 62.90 (t), 34.05 (t), 32.37 (t), 25.93 (q), 25.31 (t), 24.46 (t), 18.32 (s), -5.33 (q).

Synthesis of 6-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-hexanoyl chloride 23,

J. Tanaka, *Bull Chem. Jpn.* 1992, 65, 2851-2853

A solution of 0.5 g (2.03 mmol) carboxylic acid in 4 mL benzene is mixed with 362 mg (3.04 mmol, 1.5 eq.) SOCl_2 and heated at reflux for two hours. Then the mixture is cooled and the solvent is distilled off in a rotary evaporator. To remove the excess SOCl_2 from the reaction mixture the residue is again mixed with benzene and distilled off again, yielding 494 mg (1.865 mmol, 92%) of the acid chloride 23. This raw product is reacted further without purification or characterization.

Synthesis of 3-[6-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-hexanoyl]-4-isopropylloxazolidin-2-one 7,

A. Gonzalez, *Synth. Comm.* 1991, 21, 1353-1360

A solution of 755 mg (5.845 mmol) (4S)-4-(1-methylethyl)-2-oxazolidinone 24 in 8 mL THF is cooled to -78°C and mixed by drops with 4.0 mL (6.43 mmol, 1.1 eq.) of an *n*-BuLi solution (1.6M in hexane). Then a solution of 1.703 g (6.43 mmol, 1.1 eq.) acid chloride 23 in 7 mL THF is added within 2 minutes at -78°C. The mixture is allowed to warm up to room temperature and then mixed with 11 mL of a 1M aqueous K_2CO_3 solution and stirred for 15 minutes, then extracted with CH_2Cl_2 , dried over MgSO_4 and the solvent is evaporated off using a rotary evaporator. The residue is purified by column chromatography with pentane/DE = 1:1, yielding 1.352 g (3.78 mmol) of compound 7, corresponding to a yield of 65%.

General data: $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{Si}$, mol. wt. = 357.56 g/mol

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): 173.22 (s), 154.02 (s), 63.26 (t), 62.94 (t), 58.32 (d), 35.47 (t), 32.52 (t), 28.32 (d), 25.92 (q), 25.36 (t), 24.18 (t), 18.29 (s), 17.92 (q), 14.61 (q), -5.34 (q).

Synthesis of 3-[6-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2-methyl-hexanoyl]-4-isopropylloxazolidin-2-one 25, D. A. Evans, A. E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 6757-6761

1.231 mL (1.231 mmol, 1.1 eq.) of a 1M solution of NaHMDS in THF is cooled to -78°C and then mixed by drops with a solution of 400 mg (1.119 mol) oxazolidinone 7 in 3.5 mL THF cooled to 0°C. The mixture is stirred for 30 minutes at -78°C and then 793 mg (5.593 mmol, 5 eq.) MeI dissolved in 2 mL THF is added and stirred for 4 hours at -78°C. Then the reaction mixture is quenched with saturated NH_4Cl solution, extracted with diethyl ether, dried over MgSO_4 and concentrated. The residue is purified by column chromatography with pentane/DE = 2:1, during which it is easy to separate the unwanted diastereomer, which is formed to a slight

extent. This yields 328 mg (0.917 mmol) of the methylated product 25, corresponding to a yield of 82%.

General data: $C_{19}H_{37}NO_4Si$, mol. wt. = 371.59 g/mol

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 177.13 (s), 153.60 (s), 63.13 (t), 62.95 (t), 58.38 (d), 37.63 (d), 32.83 (t), 32.78 (t), 28.37 (d), 25.92 (q), 23.50 (t), 18.29 (s), 17.89 (q), 17.76 (q), 14.63 (q), -5.33 (q).

Synthesis of 6-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2-methyl-hexan-1-ol 26,

D. A. Evans, A. E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 6757-6761

With the help of a metering pump, 0.452 μ L (0.452 mmol, 1 eq.) of a 1M solution of LAH in diethyl ether is added to a solution of 168 mg (0.452 mmol) of compound 25 in 3 mL diethyl ether cooled to 0°C over a period of 40 minutes. When no educt can be detected by thin layer chromatography, more LAH solution is added by drops until the reaction is complete. The mixture is quenched by adding 17 μ L water, 17 μ L 15% aqueous NaOH solution and 52 μ L water. Then flash filtration is performed over coarse silica gel with diethyl ether and the product is purified by column chromatography with pentane/DE = 1:1, yielding 94 mg (0.381 mmol) of the alcohol 26, corresponding to a yield of 84%.

General data: $C_{13}H_{30}O_2Si$, mol. wt. = 246.46 g/mol

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 68.25 (t), 63.12 (t), 35.72 (d), 33.03 (t), 32.84 (t), 25.94 (q), 23.13 (t), 18.34 (s), 16.51 (q), -5.29 (q).

Synthesis of 6-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2-methyl-hexanal 4,

D. A. Evans, A. E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 6757-6761

A solution of 64 mg (0.505 mmol, 1.4 eq.) oxalyl chloride in 2 mL CH_2Cl_2 is cooled to -78°C and then 79 mg (1.011 mmol, 12.8 eq.) DMSO is added. After 5 minutes, a solution of 89 mg (0.361 mmol) of the alcohol 26 in 1 mL CH_2Cl_2 is added by drops. This mixture is stirred for 30 minutes at -78°C and then 161 mg (1.589 mmol, 4.4 eq.) NEt_3 is added. The refrigeration bath at -78°C is replaced by a -30°C bath and stirring is continued for another hour. Then the mixture is diluted with 5.2 mL pentane, washed with 3.4 mL of a 1M aqueous $NaHSO_4$ solution and washed three times with 3.4 mL water each time, dried over $MgSO_4$ and concentrated. The

residue is purified by column chromatography with pentane/DE = 2:1, yielding 77 mg (0.315 mmol) of the aldehyde 4, corresponding to a yield of 87%.

General data: $C_{13}H_{28}O_2Si$, mol. wt. = 244.45 g/mol

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 205.24 (d), 62.81 (t), 46.30 (d), 32.73 (t), 30.25 (t), 25.93 (q), 23.25 (t), 18.33 (s), 13.25 (q), -5.32 (q).

2-Methyl-6-heptenal 4a is synthesized from commercially available 6-heptenoic acid, and the corresponding acid chloride is synthesized by analogy with the synthesis of 23, and then the 2-methyl-6-heptenal 4a is obtained by way of the stages described above, i.e., 7 (oxazolidinone), 25 (methylation), 26 (reduction with LAH) and 4 (oxalyl chloride oxidation to the aldehyde form).

Starting with 6-methyl-6-heptenoic acid, 2,6-dimethyl-6-heptenal 4b is produced by the same synthesis sequence:

[insert 4b]

Synthesis of segment 8

[insert; kat. = catalyst]

Procedure for synthesis of segment 8: 3-[(t-butyldimethylsilyl)oxy]-propanal 5

Synthesis by monosilylation of 1,3-propanediol and subsequent Swern oxidation of the resulting 3-[(t-butyldimethylsilyl)oxy]-1-propanol.

General data: $C_9H_{20}O_2Si$, mol. wt. = 188.36; CAS No. [89922-82-7]

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): d = 202.05 (d), 57.42 (t), 46.58 (t), 25.82 (q), 18.23 (s), -5.43 (q).

1-[(t-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-hydroxy-4-methyl-4-pentene 27

To 443 mg Mg-shavings (18.2 mmol) and 1.5 mL absolute THF is added 0.2 mL 2-bromopropene under N_2 so that the reaction is initiated. While cooling occasionally, a solution of 1.7 mL 2-bromopropene (total 22 mmol) in 6 mL absolute THF is added slowly by drops until all the magnesium shavings are dissolved. To the mixture while still hot is added a solution of 2.862 g of compound 1 (15.2 mol) in 6 mL absolute THF. This mixture is stirred for 6 hours at RT, and then 25 mL saturated NH_4Cl solution is added to the reaction solution, which is stirred for 10 minutes. The mixture is poured into 30 mL saturated NH_4Cl solution and extracted twice

with either. The combined organic phases are each washed once with saturated NH_4Cl solution and saturated NaCl solution, then dried over MgSO_4 , concentrated *in vacuo* and purified by flash chromatography (ether/pentane = 1:6), yielding 2.749 g of compound 2 (11.9 mmol; 79% of the theoretical) as a colorless oil.

General data: $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$, mol. wt. = 230.43

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 147.10 (s), 110.39 (t), 75.21 (d), 62.17 (t), 36.79 (t), 25.89 (q), 18.41 (s), -5.49 (q), -5.53 (q).

(S)-1-[(*t*-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-hydroxy-4-methyl-4-pentene 11

600 mg of compound 2 (2.60 mmol) and 91.5 mg (-)-diisopropyl tartrate (0.391 mmol) are dissolved in 10.4 mL absolute CH_2Cl_2 under nitrogen and mixed with 180 mg powdered, freshly activated molecular sieve 4 \AA . As the internal standard for GC, 100 mL *n*-decane is added. The mixture is cooled to -20°C and 74 mg titanium (IV) isopropylate (0.260 mmol) is added while stirring. After 30 minutes, an aliquot of approx. four drops is taken and then worked up at 0°C with a mixture of approx. 0.15 mL ether and approx. 0.15 mL iron (II) sulfate-citric acid solution (see below). The organic phase serves as the t_0 sample for GC; 610 mL of an approx. 3M solution of *tert*-butyl hydroperoxide in isoctane (1.82 mmol) is added to it. The reaction mixture is stored under refrigeration at -22°C. Once or twice a day, samples are taken and worked up as described above. The concentration of 11 is determined by gas chromatography.

After 118 hours the reaction is terminated at an approximate 50% conversion of 27.

At -20°C a freshly prepared solution of 3.3 g iron (II) sulfate heptahydrate and 1.1 g citric acid monohydrate in 10 mL distilled water cooled to 0°C is added. After stirring vigorously for 30 minutes with further cooling, the mixture is extracted three times with CH_2Cl_2 . The combined organic phases are concentrated to approx. 10 mL and stirred at 0°C for 30 minutes with 3 mL NaOH solution (30% in saturated NaCl solution). Extraction is performed again three times with CH_2Cl_2 and the combined organic phases are washed with saturated NaCl solution, dried over MgSO_4 and concentrated. Purification by flash chromatography (ether/pentane = 1:6) yields 274 mg of compound 11 (1.19 mmol; 46% of the educt) as a colorless oil.

General data: $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$, mol. wt. = 230.43

(c = 1, CHCl_3), $[\alpha]_D = -4.6^\circ$; ee = 90% (calculated by integration of the olefinic $^1\text{H-NMR}$ signals and the $^1\text{H-NMR}$ signal of the C-4-methyl protons of the diastereomeric reaction products of 11 with S(+)- α -methoxy- α -trifluoromethyl [sic; S(+)- α -methoxy- α -trifluoromethyl] phenylacetic acid chloride, S(+)-MTPA-Cl).

The absolute configuration of the predominant enantiomer was determined according to Mosher's method by comparing the $^1\text{H-NMR}$ spectra of the reaction products of 11 with S(+)-MTPA-Cl or R(-)-MTPA-Cl.

(S)-3-Benzyl-1-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-4-methyl-4-pentene 28

70 mg of a suspension of 35% potassium hydride in mineral oil (0.609 mmol) is mixed with 0.5 mL absolute THF under nitrogen and cooled to 0°C. Then 1.5 mL benzyl bromide (12.6 mmol) is added. While stirring, a solution of 117 mg of compound 11 (0.508 mmol) and 3 mg tetra-*n*-butyl ammonium iodide (8 mmol) in 1 mL absolute THF is added by drops. After 15 minutes, the mixture is allowed to warm up to room temperature. It is stirred for 19 hours and then 8 mL saturated NH_4Cl solution is injected. The mixture is extracted twice with ether; the combined organic phases are washed twice with saturated NaCl solution and once with water and dried over MgSO_4 . After concentrating in a rotary evaporator, most of the benzyl bromide still present is removed in a high vacuum at RT. Purification by flash chromatography (ether/petroleum ether = 1:100) yields 96 mg of compound 28 (0.299 mmol; 59% of the theoretical) in the form of a colorless oil.

General data: $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$, mol. wt. = 320.54

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): d = 144.70 (s), 138.87 (s), 128.33 (d), 127.78 (d), 127.40 (d), 113.54 (t), 80.03 (d), 70.07 (t), 59.71 (t), 37.18 (t), 25.97 (q), 18.30 (s), 16.75 (q), -5.28 (q), -5.31 (q).

(S)-3-Benzyl-5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2-pentanone 9

To a mixture of 1.5 mL THF and 1.5 mL water is added 38 mg of compound 28 (118 mmol); 48 mg of a solution of 2.5% OsO_4 in *tert*-butanol (4.7 mmol) is combined with 0.5 mL THF and added by drops. Stirring is continued for 5 minutes, and then 127 mg NaIO_4 (590 mmol) is added. After vigorous stirring for 12 hours at RT, the reaction mixture is poured into 20 mL ether and diluted with 5 mL water, then extracted twice with ether, and the combined organic phases are dried over MgSO_4 and concentrated. Purification by flash chromatography

(ether/pentane = 1:4) yields 15 mg of compound 5 (43.4 mmol; 37% of the theoretical) as a grayish brown oil.

General data: $C_{18}H_{30}O_3Si$, mol. wt. = 322.53

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $d = 211.00$ (s), 137.67 (s), 128.51 (d), 127.94 (d), 127.90 (d), 82.00 (d), 72.59 (t), 58.68 (t), 35.23 (t), 25.94 (q), 25.68 (q), 18.30 (s), -5.38 (q), -5.43 (q).

4-Hydroxymethyl-2-methylthiazole 29

Compound 29 is synthesized by ring closure of L-cysteine methyl ester hydrochloride with acetaldehyde, then dehydrogenation over MnO_2 and reduction of the methyl ester group by LAH.

General data: C_5H_7BrNOS ; mol. wt. = 129.19; CAS No. [76632-23-0]

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $d = 167$ (s), 156.0 (s), 114.4 (d), 60.5 (t), 19.0 (q).

4-Bromomethyl-2-methylthiazole 30

60 mg of compound 29 (0.464 mmol) is dissolved in 1 mL absolute ether, and then while stirring, 47 mg triphenylphosphine (0.511 mmol) and 169 mg tetrabromomethane (0.511 mmol) are added while stirring. After stirring for 16 hours (RT), the precipitate is filtered out and washed with ether. The filtrate is concentrated and purified by flash chromatography (ether/pentane = 1:5) yielding 33 mg of compound 30 (0.172 mmol; 37% of the theoretical) as a light brownish oil.

General data: C_5H_6BrNS ; mol. wt. = 192.08

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $d = 166.91$ (s), 151.63 (s), 117.25 (d), 27.11 (t), 19.25 (q).

Compound 10

150 mg of compound 1 (0.78 mmol) and 300 mL trimethyl phosphite (1.75 mmol) are heated at 160°C for 1.5 hours. After cooling, the excess trimethyl phosphite is distilled off *in vacuo*. Purification by flash chromatography (ether/methanol = 19:1) yields 173 mg of compound 2 (89% of the theoretical) as a faintly yellowish oil.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $d = 165.44$ (s), 145.96 (ds, $^2I(C,P) = 8.2$ Hz), 115.67 (dd, $^3I(C,P) = 7.4$ Hz), 62.19 (dt, 2C, $^2I(C,P) = 6.4$ Hz), 29.35 (dt, $^1I(C,P) = 141$ Hz), 19.05 (q), 16.35 (dq, 2C, $^3I(C,P) = 6.0$ Hz).

(Note: In the case of duplicate data on signal multiplicity, the first symbol indicates the visible multiplicity in the spectrum due to C,P coupling and the following symbol denotes the invisible multiplicity in the standard spectrum caused by C,H coupling.)

Compound 8

Working under nitrogen, 33 mg of compound 2 (132 mmol) is dissolved in 2 mL absolute THF and cooled to -78°C; then 78 mL *n*-BuLi solution (15% in hexane, 125 mmol) is added by drops and the mixture is stirred for 45 minutes. Then a solution of 35 mg methyl ketone 9 (109 mmol) in 1 mL absolute THF is added at -78°C. After slowly heating to RT, stirring is continued for 40 hours and then 10 mL saturated NH₄Cl solution is added to the reaction mixture, which is then extracted three times with 15 mL ether each time. The combined organic phases are washed twice with a small amount of water and once with saturated NaCl solution. After drying over MgSO₄, the solvent is distilled off in a rotary evaporator. Purification by flash chromatography (pentane/dichloromethane = 1:1, then 1:2) yields 17 mg of compound 4 (38% of the theoretical) as a colorless oil.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): d = 164.4 (s), 152.90 (s), 139.74 (s), 138.84 (s), 128.33 (d, 2C), 127.77 (d, 2C), 127.41 (d), 121.33 (d), 115.67 (d), 82.00 (d), 70.30 (t), 59.69 (t), 37.58 (t), 25.98 (q, 3C), 19.26 (q), 18.30 (s), 13.44 (q), -5.25 (q), -5.31 (q).

Synthesis of 8b

[insert 8b]

is performed from

[insert]

where the TBDMS ether is cleaved with fluoride, the primary alcohol is converted by Dess-Martin oxidation (periodate) to the aldehyde, which is then converted to compound 8b by using the methylene Wittig reagent (Ph₃ = CH₂). The benzyl protective group can be exchanged arbitrarily with other conventional hydroxyl protective groups.

Synthesis of

(4S,6S)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,4,6-trimethyl-undecan-3-one 91

Working at 0°C, 142 γ L (0.227 mmol, 1 eq.) of a 1.6M solution of *n*-BuLi in hexane is added by drops to a solution of 23 mg diisopropylamine (0.227 mmol, 1 eq.) in mL [sic; no

amount given] THF, and the mixture is stirred for 30 minutes at 0°C before cooling to -78°C. Then 49 mg (0.227 mmol, 1 eq.) of (S)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl-2-methylpentan-3-one 3 (see basic patent application) dissolved in 1 mL THF is added slowly by drops. The solution is stirred for 35 minutes at -78°C. Then 55 mg (0.224 mmol, 099 [sic; 0.99 ?] eq.) 2-methylheptanal 4a is added by drops and the mixture is stirred for 1 hour at -78°C. The reaction solution is quenched by adding saturated NH₄Cl solution and heated to room temperature. The aqueous phase is extracted with ether and the combined organic phases are dried over MgSO₄ and then the solvent is distilled off in a rotary evaporator. The residue is purified by column chromatography with pentane/diethyl ether = 2:1, yielding 55 mg (0.107 mmol, 52%) of the aldol product in the form of a colorless oil.

[insert 90]

The benzyl ether or TBDMA ether 91 is synthesized by conventional methods, and other hydroxy protective groups may also be used here, as already disclosed for B.

[insert 91]

The sequence up to 94 is conventional protective group chemistry like that in the related art, i.e., it is known to those skilled in the art.

[insert 92-94]

Carboxylic acid 95 is obtained by oxidation, e.g., with pyridinium dichromate

[insert 95]

Esterification to compounds of general formula 2b is performed here with DMAP/DCCl₄, for example (*Angew. Chem.* 90 (1978), p. 556).

[insert 2b]

Methyl ester 96 is especially suitable for this synthesis

[insert 96]

Similarly, as already disclosed in the parent patent application, compound 80

[insert 80]

can be used to synthesize the compounds of general formula 2a

[insert 2b]

The present invention also relates to stereoisomers of the compounds according to the claims, such as those usually obtained within the synthesis process.

This invention also includes methods of synthesizing of the compounds according to the Patent Claims.

Patent Claims

1. Method of synthesis of epothilone A or B

[insert]

where

where R = hydrogen (A) or a methyl group (B), characterized in that a thiazolalkyldiene alcohol derivative of formula 8c

[insert 8c]

is esterified with a carboxylic acid of general formula 2c

[insert 2c]

where B = benzyl, tetrahydropyranyl and/or a silyl protective group and

R = hydrogen or methyl

and ring closure is performed on the resulting ester by olefin metathesis in the presence of a noble metal catalyst; then the newly formed double bond is epoxidized and the hydroxyl protective groups are split off.

2. Intermediate products of the synthesis as recited in Claim 1 according to general formula 1a

[insert 1a]

where B = benzyl, tetrahydropyranyl and/or a silyl protective group and

R = hydrogen or methyl.

DE 196 45 362 A1

– Blank page –

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.